



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 février 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. OCALIVA – Réévaluation ASMR

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- J'annonce les déports. Il n'y en a pas pour ce laboratoire, Intercept Pharma. La Commission siège sans lien.

[REDACTED], pour la HAS.- OCALIVA, comprimé à 5 ou 10 mg d'acide obéticholique.

Vous examinez ce dossier dans le cadre d'une demande de réévaluation de l'ASMR à la demande du laboratoire, dans l'indication : le traitement de la cholangite biliaire primitive ou cirrhose biliaire primitive en association avec l'acide ursodésoxycholique chez les adultes présentant une réponse insuffisante à cette molécule ou en monothérapie chez les adultes qui ne tolèrent pas l'acide ursodésoxycholique.

OCALIVA a eu une AMM conditionnelle en décembre 2016 avec l'engagement, dans le cadre de l'AMM, de réaliser deux études cliniques comparatives versus placebo, confirmant l'efficacité et tolérance d'OCALIVA. Ces deux études sont toujours en cours, une dont le rapport final est prévu pour la fin d'année 2020 et l'autre pour 2023.

C'est un médicament orphelin ayant fait l'objet d'ATU préalablement à l'AMM.

Lors de la demande d'inscription en juin 2017, la Commission avait estimé un SMR important et que dans l'attente des résultats des études en cours, OCALIVA n'apportait pas d'ASMR (ASMR V). Je précise qu'OCALIVA n'est pas inscrit au remboursement aujourd'hui.

Là, le laboratoire revendique un ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique, compte tenu de son efficacité à long terme sur les critères de jugement biologique, les phosphatases alcalines et la bilirubine, critères de substitution reconnus et recommandés par les sociétés savantes, et de son profil de tolérance connu et favorable à long terme.

C'est la motivation du laboratoire pour l'ASMR IV.

Concernant la stratégie thérapeutique, en dehors de la greffe pour les stades avancés de la maladie, il n'y a pas d'autres médicaments ayant une AMM identique à celle d'OCALIVA.

Concernant les données fournies par le laboratoire dans le cadre de la demande, il y a deux types de données : l'analyse à trois ans de la phase d'extension de l'étude clinique de phase III, l'étude POISE, dont les résultats à un an avaient été vus par la Commission en 2017 et des données en vie réelle d'une étude observationnelle sur les patients français traités par OCALIVA, notamment dans le cadre de l'ATU.

L'étude est prévue avec un suivi minimal de 18 mois de traitement. Le laboratoire a fourni des résultats intermédiaires à un an sur 50 patients.

Je rappelle quelques données de l'avis de 2017. À l'époque, la Commission avait relevé que l'efficacité d'OCALIVA était démontrée par rapport au placebo sur un critère biochimique combiné intermédiaire, associant une activité sur les phosphatases alcalines et sur la bilirubine totale. La commission avait constaté une augmentation du pourcentage de répondeurs mais pas de retour à la normale des valeurs biochimiques concernées, seule valeur prédictive de l'évolution de la maladie. Aussi la pertinence clinique de ce critère combiné était discutable et l'efficacité d'OCALIVA sur la réduction ou la prévention du prurit n'avait pas été évaluée à l'époque.

À l'époque, la Commission estimait que le bénéfice clinique était encore inconnu, justifiant la réalisation des deux études prévues dans le cadre de l'AMM conditionnelle.

Aujourd'hui, il y a d'une part les données d'étude d'extension de l'étude de phase III. Dans la phase d'extension, 193 patients ont été inclus en ouvert et 19 % des patients ont arrêté prématurément le traitement avec comme motif la survenue d'un événement indésirable du type prurit entre autres.

Les résultats de cette étude de suivi suggèrent un maintien d'efficacité sur les paramètres biochimiques évalués à un an. Le pourcentage de patients répondeurs selon le critère de jugement principal composite de la phase en double aveugle est resté stable au cours de la phase d'extension. Le laboratoire a également fourni quelques résultats sur l'analyse histologique hépatique qui sont toutefois limités.

Le deuxième type de données issues de l'analyse de patients français, suivis notamment dans le cadre de l'ATU : 50 patients ont eu une visite au bout d'un an. Le critère étudié, c'est le critère de réponse de Paris 2, donc le pourcentage de patients répondeurs qui est de 40 % après un mois de traitement par OCALIVA.

M^{me} le D^r DEGOS.- Un mois ?

[REDACTED], pour la HAS.- Pardon, un an. Concernant la tolérance, il n'y a pas de nouvel élément par rapport au profil connu de tolérance de OCALIVA. Je signale une mise au point de l'ANSM de février 2018, attirant l'attention des prescripteurs sur les patients avec insuffisance hépatique, avec une cirrhose et un taux de bilirubine élevé, c'est patient étant plus à risque de complications hépatiques. Il y a eu une modification du RCP d'OCALIVA, notamment la rubrique « posologie » qui tient compte de ce type de patients.

Dernier élément, la population cible d'OCALIVA est estimée à environ 7000 patients.

J'ai fait appel à M. Blondon et une experte Laure Elkrief, dont vous avez reçu le rapport.

M. LE PRÉSIDENT.- Hugues, veux-tu te prononcer en premier ou lit-on le rapport ?

M. le D^r BLONDON.- Le rapport.

██████████, pour la HAS.- Je lis quelques éléments du rapport.

Laure Elkrief indique que, comme traitement de deuxième ligne chez les patients atteints de cholangite biliaire primitive ayant une réponse insuffisante ou absente à l'AUDC, ou intolérants à l'AUDC (ce qui est très rare), OCALIVA permet une amélioration des tests hépatiques chez environ 50 % des malades sur un critère composite associant l'activité sur les phosphatases alcalines et la bilirubine. De plus, OCALIVA permet une diminution du risque de décès ou de transplantation hépatique (estimée par le score GLOBE ou le score UK-PBC) par rapport au placebo. Cependant, dans l'étude POISE, la diminution du risque d'événements cliniques était faible (inférieure à 2 % à 48 mois). Dans cette étude, les malades avaient une atteinte peu sévère. L'impact de ce traitement chez les malades les plus sévères (notamment en cas de cirrhose) n'est pas établi.

Il n'existe pas de données solides permettant d'affirmer une régression de la fibrose hépatique.

Il n'existe pas d'étude ayant évalué l'intérêt d'OCALIVA en monothérapie. Cependant, cette situation est très rare.

Il n'existe pas de données évaluant l'intérêt et les risques du traitement par OCALIVA chez les patients atteints de cholangite biliaire primitive et ayant une cirrhose décompensée. De plus, dans la phase d'extension de l'étude POISE, une décompensation de la cirrhose était observée.

Par ailleurs, le traitement par OCALIVA est associé à une exacerbation du prurit dans toutes les études (au moins un tiers des patients), motivant l'arrêt du traitement dans 15 % des cas, notamment dans l'étude observationnelle.

En conclusion, Laure Elkrief indique que l'acide obéticholique est un traitement de deuxième ligne reconnu pour les patients atteints de cholangite biliaire primitive ayant une réponse insuffisante à l'AUDC. Malgré l'absence de données solides concernant le bénéfice à long terme de ce traitement sur les événements cliniques, liés en particulier aux patients inclus dans les études, et à l'histoire naturelle de la maladie (maladie rare et ayant une évolution peu sévère dans la majorité des cas), les résultats des études publiées depuis la première AMM confirment les premiers résultats en termes d'efficacité et de tolérance.

Le bénéfice du traitement en monothérapie n'est pas établi. Cependant, compte tenu de la rareté de cette situation, l'OCALIVA en monothérapie est une option acceptable. Un observatoire pourrait permettre de répondre à ces questions dans le futur.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

Hugues.

M. le D^r BLONDON.- Je vais essayer d'apporter un éclairage un peu différent sur l'OCALIVA.

Pour rappel, la cholangite biliaire primitive est une maladie cholestatique chronique rare, surtout chez les femmes, traitée en première intention par de l'acide ursodésoxycholique. Quand il y a une réponse biologique sur les paramètres biologiques de la cholestase, notamment les phosphatases alcalines, avec l'acide ursodésoxycholique, il y a une amélioration de la survie sans transplantation et même, chez les répondeurs, une espérance de vie normale. Chez les non-répondeurs, il y a un risque d'avoir une survie sans transplantation obérée par la maladie.

Ce n'est pas trivial de savoir qu'il y a une corrélation entre les paramètres biologiques et la survie sans transplantation. Dans d'autres maladies cholestatiques, notamment la cholangite sclérosante primitive, l'acide ursodésoxycholique peut entraîner des améliorations biologiques sans amélioration de l'espérance de vie sans transplantation. Il n'y a pas de corrélation systématique entre les paramètres biologiques et la survie sans transplantation. C'est important pour la suite de la discussion.

Chez les patients non-répondeurs à l'acide ursodésoxycholique, il a été proposé l'adjonction d'acide obéticholique, OCALIVA, et l'étude pivotale pour proposer ce médicament est l'étude POISE dont nous avons parlé, montrant à 24 semaines une amélioration claire des paramètres biologiques habituellement reconnus, notamment la phosphatase alcaline selon les critères de Paris, mais sans critère d'efficacité clinique établi.

Par ailleurs, il faut noter que l'étude POISE a été faite chez des patientes au stade précoce de la maladie, puisque la bilirubine était strictement normale en médiane dans l'étude.

Du coup, nous attendons les résultats d'études sur des paramètres cliniques à venir.

Le laboratoire demande une réévaluation de l'ASMR accordée, ASMR V, sur les données de l'étude POISE et dans l'attente des résultats d'études cliniques, sur les données d'études nouvelles et sur une projection, dont nous allons reparler, d'un bénéfice potentiel en termes de survie sans transplantation.

Nous devons ajouter que depuis le passage en commission, il y a deux événements concernant le produit qui sont survenus. Le premier, c'est qu'il y a eu un signal d'insuffisance hépatique, notamment de décès de cause hépatique en cas de maladie avancée, avec des insuffisances hépatiques et des décès de cause hépatique retrouvés dans les études cliniques en cours et dans le PSUR. Cela a amené à une modification du RCP : en cas de cirrhose décompensée, la dose doit être divisée par 14, passant de 5 à 10 mg par jour et 5 mg par semaine. L'American Association for the Study of the Liver Diseases ne recommande plus d'utiliser ce médicament en cas d'insuffisance hépatique... de cirrhose décompensée.

Il y a quand même un signal de potentielle toxicité hépatique au moins dans les formes graves et dose dépendant avec ce médicament. C'est un peu paradoxal, mais il faut en tenir compte.

Le deuxième point important survenu depuis que nous avons vu le dossier en commission, c'est qu'il y a une publication dans le *New England journal of medicine* dans la même indication d'une étude qui montre, contre placebo également, une efficacité sur les mêmes paramètres

biologiques et à 48 semaines du bézafibrate. Maintenant, le bézafibrate est, tout à fait hors-AMM, utilisé couramment dans cette indication et représente un comparateur pertinent, ce qui n'était pas le cas quand nous avons vu pour la première fois ce médicament.

Concernant les données nouvelles, elles sont vraiment très sommaires. Il y a la phase d'extension de l'étude POISE en ouvert montrant un maintien du bénéfice à 48 semaines, avec une attrition des patients, puisque près de 20 % des patients sont sortis pour effet secondaire pendant cette période.

Il y a une étude qui n'apporte, à mon avis, rien qui, sur les près de 300 patients de l'étude POISE a analysé 17 biopsies, montrant qu'il y en a qui ont plus de fibroses, d'autres moins de fibroses ou d'autres pareils. À mon avis, cela n'apporte rien.

Enfin, l'étude observationnelle montre qu'il y a effectivement 40 % de réponse biologique, ce qui est à peu près ce que l'on avait retrouvé dans l'étude POISE, sachant que les patients étaient pour beaucoup traités également par fibrates. L'interprétation de ces résultats est un peu difficile.

En fait, le point sur lequel le laboratoire insiste, c'est qu'il a fait des projections à partir de scores UK-PBC et GLOBE sur les résultats biologiques de l'étude POISE. À partir de ces scores, il a extrapolé un bénéfice en termes de survie sans transplantation d'environ 30 % à moyen terme.

C'est sur cette donnée d'extrapolation qu'ils demandent une réévaluation de l'ASMR.

Il faut savoir que les scores dont nous parlons sont des scores de réponse à l'AUDC, bâtis à partir de cohortes de patients à 100 % traités par AUDC. Ce sont des scores de réponse à l'AUDC, à l'acide ursodésoxycholique, mais je ne suis pas sûr que nous ayons la moindre data pour étendre leur applicabilité à d'autres médicaments.

Pour ma part, je pense que les nouvelles données apportées par le laboratoire ne permettent pas de modifier l'ASMR donnée en première intention et qu'il faut persister à attendre les résultats des études cliniques pour modifier éventuellement cette ASMR, d'autant plus que nous avons ce signal de potentielle aggravation de la maladie hépatique dans les stades avancés de la maladie.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci. C'est très clair.

Mme le Dr DEGOS. - C'est facile de démontrer l'efficacité d'un médicament dans des formes graves quand on teste sur des formes mineures. C'est ce qui a été fait.

Il faut noter que premièrement, il y a une amélioration des tests biologiques, mais pas un retour à la normale, ce que nous obtenons avec l'acide ursodésoxycholique et c'est ce qui a une vraie valeur pronostique de stabilisation de la maladie, quand les malades sont traités avec succès par l'acide ursodésoxycholique.

Par ailleurs, cette maladie est une cholestase chronique, qu'ils soient jaunes ou pas. Le signe de cholestase, c'est le prurit. Et sous acide obéticholique, un tiers des malades se grattent plus qu'avant, d'où l'arrêt du traitement pour un certain nombre d'entre eux.

Tout cela me fait dire que les extrapolations qu'ils ont données me paraissent hasardeuses.

Par ailleurs, comme l'a dit Hugues, il y a un comparateur pertinent, le bézafibrate. Je ne vois pas pourquoi valoriser ce médicament (qui a probablement d'autres inconvénients potentiels, car il est probablement actif sur un certain nombre de récepteurs de l'acide rétinoïque, et il pourrait être carcinogène par un biais indirect) sans étude contre bézafibrate, qui est actuellement le traitement largement utilisé, même sans avoir AMM, chez les patients résistants à l'acide ursodésoxycholique.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai des questions de béotien. Il y a deux maladies cholestatiques où la normalisation joue le rôle de « surrogate marker » dans un cas et pas dans l'autre. Avons-nous une explication physiopathologique de la différence de comportement ?

M. le D^r BLONDON.- Moi pas, mais je me tourne vers François.

M. le D^r KOUZAN.- Dans la cholangite sclérosante, le fait de normaliser ne change rien, mais ici avec l'AUDC, cela change. Comment expliquer le fait que dans un cas c'est un surrogate marker et dans l'autre, pas ?

M^{me} le D^r DEGOS.- L'acide ursodésoxycholique, cela fait baisser les transaminases et cela améliore les tests hépatiques dans beaucoup de situations. Je me rappelle que l'on en donnait du temps de l'hépatite C aux patients qui toléraient mal l'interféron. Leurs transaminases baissaient, bien que la maladie continuait d'évoluer. Cela peut avoir un effet « cosmétique ». C'est peut-être ce qui est en cause dans la cholangite sclérosante primitive qui, elle n'est pas améliorée en pratique. Il n'y a pas de changement de l'évolution de la maladie par traitement par l'acide ursodésoxycholique, même s'il y a un effet biologique sans grande valeur.

Dans la cholangite biliaire primitive, la normalisation des tests hépatiques a été vraiment constatée et a annoncé, avant qu'on puisse le démontrer, une diminution des transplantations... transplantation ou mort. Pour l'hépatologue, la transplantation, c'est comme une mort.

M. le P^r DUFOUR.- Une précision, dans cette étude avec 17 patients appariés avec les réserves apportées, il y a la moitié qui a un score inchangé.

M^{me} le D^r DEGOS.- Histologique ?

M. le P^r DUFOUR.- Oui.

M^{me} le D^r DEGOS.- Le délai entre deux biopsies n'est pas suffisant pour vraiment grader la fibrose. Pour avoir une diminution de fibrose ou une aggravation, il faut un délai de quatre à

cinq ans. Nous n'avons pas cela. Puis, il manque la moitié des malades. Nous pouvons dire ce que nous voulons à une biopsie quand c'est fait comme cela.

M. le P^r DUFOUR.- Quelle est l'histoire naturelle de la maladie ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Cela dépend du stade auquel on la prend. Depuis que le diagnostic est très précoce sur l'augmentation des phosphatases alcalines, un petit prurit ou un anticorps anti-mitochondrie positif parce qu'il y a une « hypergamma », on fait un diagnostic très précoce de la maladie, et elles peuvent vivre 15 à 20 ans sans traitement.

L'acide ursodésoxycholique a permis, quand nous le faisons à des formes mineures, d'avoir une vie normale depuis que l'on traite les patients. Cela a une vingtaine d'années de recul.

Quand on prenait la maladie très au début, elle avait une évolution très prolongée. Au début, les hépatologues ont fait le pronostic devant un ictère. À ce moment-là, c'était mortel dans les deux ou trois ans. Ce n'est plus le cas maintenant. Cela dépend de « à quel moment de la maladie » on fait le diagnostic.

M. Le P^r GUILLOT.- J'ai besoin de quelques précisions. Je n'ai pas tout compris dans le dossier. Ce produit est donné en plus de l'acide ursodésoxycholique.

M^{me} le D^r DEGOS.- Non, ils essaient de se positionner chez les malades chez lesquels l'acide ursodésoxycholique ne suffit pas ou n'est pas toléré.

M. Le P^r GUILLOT.- Dans l'étude, beaucoup de patients ont les deux.

M. le D^r BLONDON.- C'est en plus, enothérapie.

M^{me} le D^r DEGOS.- En add-on.

M. Le P^r GUILLOT.- Je ne vois pas sa place. La majorité des patients a une bilirubine normale. A priori, nous sommes plutôt en début de maladie. Dans les formes graves, il y a ce risque d'insuffisance hépatique sans doute déclenchée par le produit.

Quelle est sa place ? Quelle est la proportion de gens pour lesquels l'acide ursodésoxycholique n'est pas suffisant et à qui il faudrait donner celui-là en plus et qui, en même temps, ne sont pas gravement atteints ?

Par ailleurs, quelle est la validité du score calculé pour l'AUDC ? C'est un score compliqué. Pourquoi ce 1,67 fois la normale des PAL. Que regarde un score avec les PAL, la bilirubine, les transaminases, etc., d'accord, mais ce 1,67 a bien été extrait de quelque part. Il y a une courbe ROC qui a montré ?

M^{me} le D^r DEGOS.- La courbe a été établie après l'étude française de Raoul Poupon avec l'aide des statisticiens de l'époque, mais cela a 25 ans.

M. le D^r BLONDON.- Il y a plusieurs scores sur les phosphatases alcalines. Il y a trois scores à 1,5, 1,67 et 2, mais c'est globalement la même chose, et cela donne à peu près les mêmes résultats.

Il y a des nouveaux scores qui sont des scores dynamiques et qui tiennent compte de plus de paramètres : GLOBE et UK-PBC. Ce sont des scores qui ont été bâtis récemment sur deux grandes cohortes, mais ce sont des scores qui ont été bâtis sur des patientes qui avaient toutes de l'AUDC et ce sont des scores de réponse à l'AUDC.

À mon sens, j'insiste : nous ne pouvons pas transposer ce que nous observons pour l'AUDC avec l'acide obéticholique. Nous ne pouvons pas retenir ces projections à partir de ces scores qui ne sont pas bâtis pour prédire la réponse à ce médicament. Je ne pense pas que nous puissions les retenir comme pertinents.

M. le D^r VANIER.- Je suis d'accord avec cette remarque. C'est un problème de définition de la population à laquelle s'applique le score. J'imagine qu'il est construit pour prendre des paramètres biologiques et extrapoler la survie. Dans la survie des patients, il y a deux paramètres, la part propre due au paramètre biologique mais aussi leur fonction de survie de base. Ici, leur fonction de survie de base implique d'être sous AUDC puisqu'ils sont sous AUDC. Or, la fonction de survie de base des patients sous l'acide obéticholique n'est probablement pas la même, d'autant plus avec ce potentiel effet hépatique. C'est donc appliquer un score sur une population pour laquelle il n'a pas été construit. Il n'est donc pas valable.

M. LE PRÉSIDENT.- Quand on parle de réponse insuffisance à l'AUDC, il n'y a pas de normalisation. Les tests baissent sans se normaliser.

M. le D^r BLONDON.- Il y a trois cut-off habituels. C'est la même chose, mais c'est la quasi-normalisation de la phosphatase alcaline. C'est ce qui est attendu.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord.

Sans autre question, nous vous avons dit ce qu'il en était avec, en définitive, une absence de résultat supplémentaire très convaincant et des études en cours qui devraient nous être communiquées. Je sais que c'est en 2020.

M^{me} le D^r DEGOS.- Une devrait arriver dans l'année.

M. le D^r BLONDON.- Excusez-moi de vous couper, mais il y en a une prévue chez les patients ayant une cirrhose. Ce sont des résultats très attendus et importants.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est le vrai scop du traitement.

M. LE PRÉSIDENT.- Modifions-nous l'évaluation précédente, sachant que le laboratoire demande SMR important et ASMR IV alors qu'il a V ?

Qui est pour le SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 14 voix

SMR modéré : 1 voix

ASMR de niveau IV, qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : unanimité (15 voix).

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Nous terminons cette matinée. Nous nous levons et nous revenons. Bon appétit. Nous reprenons à 13 heures 45.

(La séance, suspendue à 13 heures 10, est reprise à 14 heures)